

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. September 2002 (12.09.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/070520 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 417/14,
409/12, 405/14, 405/12, 401/12

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/01939

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. Februar 2002 (25.02.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 10 747.1 7. März 2001 (07.03.2001) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **ROSENTERER, Ulrich** [DE/DE]; Obere Rutenbeck 6, 42349 Wuppertal (DE). **KRÄMER, Thomas** [DE/DE]; Schneewittchenweg 37, 42111 Wuppertal (DE). **VAUPEL, Andrea** [DE/CH]; Dinkelbergstr. 64, CH-4125 Riehen (CH). **HÜBSCH, Walter** [DE/DE]; Wildsteig 22, 42113 Wuppertal (DE). **DIEDRICHS, Nicole** [DE/DE]; Laurentiusstr. 12, 42103 Wuppertal (DE). **KRAHN, Thomas** [DE/DE]; Wiener Str. 29, 58135 Hagen (DE). **DEMBOWSKY, Klaus** [DE/US]; 289 Shawmut Ave., Boston, MA 02118 (US). **STASCH, Johannes-Peter** [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 109, 42651 Solingen (DE).

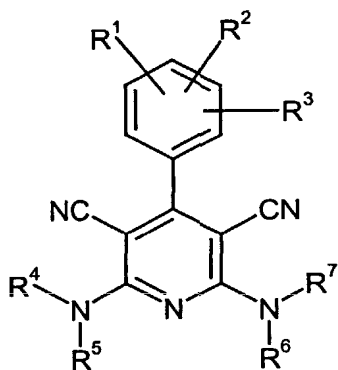
Erklärung gemäß Regel 4.17:

— *hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,*

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED 2,6-DIAMINO-3,5-DICYANO-4-ARYL-PYRIDINES AND THEIR USE AS ADENOSINE RECEPTOR-SELECTIVE LIGANDS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 2, 6-DIAMINO-3, 5-DICYANO-4-ARYL-PYRIDINE UND IHRE VERWENDUNG ALS ADENOSINREZEPTOR SELEKTIVE LIGANDEN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the use of compounds of formula (I) as medicaments, to the novel compounds of formula (I) themselves, and to a method for the production thereof.

(57) Zusammenfassung: Es werden die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), als Arzneimittel sowie neue Verbindungen der Formel (I) und ein Verfahren zu ihrer Herstellung beschrieben.



WO 02/070520 A1



SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

SUBSTITUIERTE 2, 6-DIAMINO-3, 5-DICYANO-4-ARYL-PYRIDINE UND IHRE VERWENDUNG ALS ADENOSINREZEPTOR SELEKTIVE LIGANDEN

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte 2,6-Diamino-3,5-dicyano-4-aryl-
5 pyridine, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel.

Adenosin, ein Nucleosid aus Adenin und D-Ribose, ist ein endogener Faktor mit
zellprotektiver Wirksamkeit, insbesondere unter zellschädigenden Bedingungen mit
begrenzter Sauerstoff- und Substratversorgung, wie z.B. bei Ischämie in verschieden-
10 sten Organen (z.B. Herz und Gehirn).

Adenosin entsteht intrazellulär beim Abbau von Adenosin-5'-monophosphat (AMP)
und S-Adenosylhomocystein als Zwischenprodukt, kann jedoch aus der Zelle frei-
gesetzt werden und übt dann durch Bindung an spezifische Rezeptoren Funktionen
15 als hormonähnliche Substanz oder Neurotransmitter aus.

Unter normoxischen Bedingungen ist die Konzentration des freien Adenosin im Ext-
razellulärraum sehr niedrig. Die extrazelluläre Konzentration von Adenosin erhöht
sich in den betroffenen Organen jedoch dramatisch unter ischämischen bzw. hypoxi-
20 schen Bedingungen. So ist beispielsweise bekannt, dass Adenosin die Throm-
bozyten-Aggregation hemmt und die Durchblutung der Herzkranzgefäße steigert.
Weiterhin wirkt es auf die Herzfrequenz, auf die Ausschüttung von Neurotrans-
mittern und auf die Lymphozyten-Differenzierung.

25 Diese Wirkungen von Adenosin zielen darauf ab, das Sauerstoffangebot der betroffe-
nen Organe zu erhöhen bzw. den Stoffwechsel dieser Organe zu drosseln, um damit
unter ischämischen oder hypoxischen Bedingungen eine Anpassung des Organstoff-
wechsels an die Organdurchblutung zu erreichen.

30 Die Wirkung von Adenosin wird über spezifische Rezeptoren vermittelt. Bekannt
sind bisher die Subtypen A1, A2a, A2b und A3. Die Wirkungen dieser Adenosin-

Rezeptoren werden intrazellulär durch den Botenstoff cAMP vermittelt. Im Falle der Bindung von Adenosin an die A2a- oder A2b-Rezeptoren kommt es über eine Aktivierung der membranständigen Adenylatzyklase zu einem Anstieg des intrazellulären cAMP, während die Bindung des Adenosin an die A1- oder A3-Rezeptoren über eine Hemmung der Adenylatzyklase eine Abnahme des intrazellulären cAMP-Gehalts bewirkt.

Als "Adenosinrezeptor-selektive Liganden" werden erfindungsgemäß solche Substanzen bezeichnet, die selektiv an einen oder mehrere Subtypen der Adenosinrezeptoren binden und dabei entweder die Wirkung des Adenosin nachahmen (Adenosin-Agonisten) oder dessen Wirkung blockieren (Adenosin-Antagonisten) können.

Adenosinrezeptor-selektive Liganden lassen sich nach ihrer Rezeptorselektivität in verschiedene Klassen einteilen, so z.B. in Liganden, die selektiv an die A1- oder die A2-Rezeptoren des Adenosin binden, bei letzteren auch beispielsweise solche, die selektiv an die A2a- oder die A2b-Rezeptoren des Adenosin binden. Auch sind Adenosinrezeptor-Liganden möglich, die selektiv an mehrere Subtypen der Adenosinrezeptoren binden, so z.B. Liganden, die selektiv an die A1- und an die A2-, jedoch nicht an die A3-Rezeptoren des Adenosin binden.

Die zuvor genannte Rezeptor-Selektivität lässt sich bestimmen durch die Wirkung der Substanzen an Zelllinien, die nach stabiler Transfektion mit der entsprechenden cDNA die jeweiligen Rezeptorsubtypen exprimieren (siehe hierzu die Druckschrift M.E. Olah, H. Ren, J. Ostrowski, K.A. Jacobson, G.L. Stiles, "Cloning, expression, and characterization of the unique bovine A1 adenosine receptor. Studies on the ligand binding site by site-directed mutagenesis." in J. Biol. Chem. 267 (1992) Seiten 10764-10770, deren Offenbarung hiermit im vollen Umfang durch Bezugnahme eingeschlossen ist).

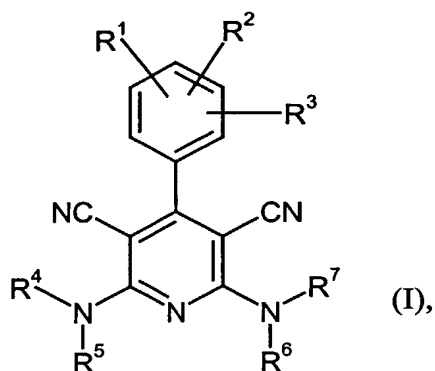
Die Wirkung der Substanzen an solchen Zelllinien lässt sich erfassen durch biochemische Messung des intrazellulären Botenstoffes cAMP (siehe hierzu die Druck-

5 schrift K.N. Klotz, J. Hessling, J. Hegler, C. Owman, B. Kull, B.B. Fredholm, M.J. Lohse, "Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells" in Naunyn Schmiedeberts Arch. Pharmacol. 357 (1998) Seiten 1-9, deren Offenbarung hiermit im vollen Umfang durch Bezugnahme eingeschlossen ist).

10 Bei den aus dem Stand der Technik bekannten, als "adenosinrezeptor-spezifisch" geltenden Liganden handelt es sich überwiegend um Derivate auf Basis des natürlichen Adenosins (S.-A. Poulsen und R.J. Quinn, "Adenosine receptors: new opportunities for future drugs" in Bioorganic and Medicinal Chemistry 6 (1998) Seiten 619-641; K. J. Broadley, "Drugs modulating adenosine receptors as potential therapeutic agents for cardiovascular diseases" in Exp. Opin. Ther. Patents 10 (2000) Seiten 1669-1692). Die aus dem Stand der Technik bekannten Adenosin-Liganden haben jedoch meistens den Nachteil, dass sie nicht wirklich rezeptorspezifisch wirken, schwächer wirksam sind als das natürliche Adenosin oder nach oraler Applika-
15 tion nur sehr schwach wirksam sind. Daher werden sie aufgrund der zuvor genannten Nachteile überwiegend nur für experimentelle Zwecke verwendet.

20 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, pharmakologisch aktive Substanzen aufzufinden oder bereitzustellen, die für die Prophylaxe und/oder Behandlung verschiedenster Erkrankungen, insbesondere Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems (kardiovaskuläre Erkrankungen), geeignet sind und dabei vorzugsweise als Adenosinrezeptor-selektive Liganden wirken.

25 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Verbindungen der Formel (I),



worin

5 R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander (C₁-C₈)-Alkyl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkynyl, -O-C(O)-R⁸, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder (C₆-C₁₀)-Aryloxy substituiert sein kann,

10 (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann,

15 (C₁-C₈)-Alkoxy, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkynyl, -O-C(O)-R⁸, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder (C₆-C₁₀)-Aryloxy substituiert sein kann,

20 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano oder -NH-C(O)-R⁹ bedeuten,

worin

25 R^8 und R^9 unabhängig voneinander (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl, das seinerseits bis zu dreifach, unabhängig vonein-

ander, durch Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, bedeuten,

5 oder

10 R¹ und R² an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und mit den beiden Ringkohlenstoffatomen gemeinsam einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bilden, der durch (C₁-C₄)-Alkyl oder Oxo substituiert sein kann,

15 R⁴ Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl, das seinerseits durch Hydroxy oder (C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann, bedeutet,

20 R⁵ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl substituiert sein kann, bedeutet,

oder

25 R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S im Ring enthalten kann und der ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Oxo, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein kann,

30

5 R^6 (C_3-C_7) -Cycloalkyl oder (C_1-C_8) -Alkyl bedeutet, wobei Alkyl durch (C_3-C_7) -Cycloalkyl, Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_2-C_4) -Alkenyl, (C_2-C_4) -Alkynyl, (C_6-C_{10}) -Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, wobei Aryl und Heteroaryl ihrerseits durch Halogen, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_4) -alkylamino, Nitro, Cyano oder Hydroxy substituiert sein können,

und

10 R^7 Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl, das durch Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl substituiert sein kann, bedeutet,

oder

15 R^6 und R^7 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S im Ring enthalten kann und der ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Oxo, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_1-C_6) -Alkoxy substituiert
20 sein kann,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate,

zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

25

Die zuvor genannten Substanzen, die gemäß der vorliegenden Erfindung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen verwendet werden können, sind teilweise literaturbekannt (siehe Quintela et al., Anales de Quimica 80, Seiten 268–272, (1984); Fuentes et al., Anales de Quimica 76, Seiten 68–69, (1980). Jedoch ist
30 in der Literatur für die bekannten Verbindungen eine therapeutische Anwendung

bisher nicht beschrieben worden. Dies geschieht erstmals im Rahmen der vorliegenden Erfindung.

Die Verbindungen der Formel (I) können in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen. Gleichermäßen betrifft die vorliegende Erfindung auch die übrigen Tautomeren der Verbindungen der Formel (I).

Salze der Verbindungen der Formel (I) können physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Trifluoressigsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

Als Salze können auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methylpiperidin.

Als Hydrate bzw. Solvate werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser oder Koordination mit Lösungsmittelmolekülen eine Molekül-Verbindung bzw. einen Komplex bilden. Beispiele für Hydrate sind Sesqui-

hydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrate. Gleichermaßen kommen auch die Hydrate bzw. Solvate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

5 Außerdem umfasst die Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Als Prodrugs werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch unter physiologischen Bedingungen in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch oder solvolytisch).

10 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders angegeben, die folgende Bedeutung:

Halogen steht im allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom oder Iod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor oder Brom. Ganz besonders bevorzugt sind Fluor oder Chlor.

15 (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl bzw. (C₁-C₄)-Alkyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8, 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit
20 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, Isobutyl und tert.-Butyl.

(C₂-C₄)-Alkenyl stehen im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Vinyl, Allyl,
25 Isopropenyl und n-But-2-en-1-yl.

(C₂-C₄)-Alkynyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkynylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Ethinyl, n-Prop-2-in-1-yl und n-But-2-in-1-yl.

30

(C₁-C₈)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy bzw. (C₁-C₄)-Alkoxy steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 8, 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec-Butoxy, tert.-Butoxy.

(C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und t-Butoxycarbonyl.

Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem oder mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen. Beispielsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, t-Butylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino und *N*-t-Butyl-*N*-methylamino.

(C₃-C₇)-Cycloalkyl bzw. (C₃-C₆)-Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Alkylrest mit 3 bis 7 bzw. 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind cyclische Alkylreste mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

(C₆-C₁₀)-Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

(C₆-C₁₀)-Aryloxy steht im allgemeinen für einen wie zuvor definierten aromatischen Rest, der über ein Sauerstoffatom verknüpft ist.

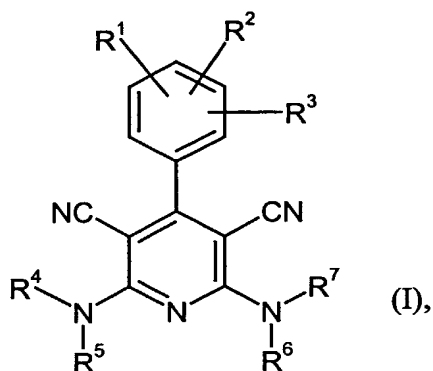
5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht im allgemeinen für einen mono- oder bicyclischen, gegebenenfalls benzo-kondensierten Heteroaromaten, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heteroaromaten, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten, verknüpft ist.

5 Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Oxdiazolyl, Isoxazolyl, Benzofuranyl, Benzothienyl oder Benzimidazolyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Heteroaromaten mit weniger Heteroatomen wie z.B. mit einem oder 2 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder geringerer
10 Ringgröße wie z.B. 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ab. Im allgemeinen gilt, dass 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen mit einem oder 2 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bevorzugt sind. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl, Imidazolyl oder Thienyl.

15 5- bis 7-gliedriger Heterocyclus steht im allgemeinen für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Dihydropyridinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Hexahydropyranyl. Aus dieser Definition leiten sich analog
20 die entsprechenden Heterocyclen mit weniger Heteroatomen wie z.B. mit einem oder 2 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder geringerer Ringgröße wie z.B. 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl ab. Bevorzugt sind gesättigte Heterocyclen mit bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, insbesondere Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl.

25

Außerdem betrifft die vorliegende Erfindung neue Verbindungen der Formel (I)



worin

5 R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander (C₁-C₈)-Alkyl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkynyl, -O-C(O)-R⁸, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder (C₆-C₁₀)-Aryloxy substituiert sein kann,

10 (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann,

15 (C₁-C₈)-Alkoxy, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkynyl, -O-C(O)-R⁸, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder (C₆-C₁₀)-Aryloxy substituiert sein kann,

20 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano oder -NH-C(O)- R⁹ bedeuten,

worin

25 R^8 und R^9 unabhängig voneinander (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl, das seinerseits bis zu dreifach, unabhängig vonein-

ander, durch Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, bedeuten,

5 oder

R¹ und R² an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und mit den beiden Ringkohlenstoffatomen gemeinsam einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bilden, der durch (C₁-C₄)-Alkyl oder Oxo substituiert sein kann,

15 R⁴ Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl, das seinerseits durch Hydroxy oder (C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann, bedeutet,

20 R⁵ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl substituiert sein kann, bedeutet,

oder

25 R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S im Ring enthalten kann und der ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Oxo, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein kann,

30

- R^6 (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₈)-Alkyl bedeutet, wobei Alkyl durch (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, wobei Aryl und Heteroaryl ihrerseits durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Nitro, Cyano oder Hydroxy substituiert sein können,
- und
- R^7 Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl substituiert sein kann, bedeutet,
- oder
- R^6 und R^7 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S im Ring enthalten kann und der ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Oxo, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein kann,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate,

ausgenommen jedoch die folgenden Verbindungen der Formel (I), in denen die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die nachstehende Bedeutung haben:

- $R^1 = R^2 = R^3 = R^5 = R^7 = H$; $R^4 = R^6 = 2$ -Hydroxyethyl
- $R^1 = R^2 = R^3 = R^5 = R^7 = H$; $R^4 = R^6 =$ Benzyl
- $R^1 = R^2 = R^3 = R^5 = R^7 = H$; $R^4 = R^6 = n$ -Butyl

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

5 R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl, Tri-
fluormethyl, Trifluormethoxy, Fluor, Chlor, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, das durch
Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, -O-C(O)-CH₃, -O-C(O)-C₂H₅, (C₃-C₇)-Cycloalkyl
oder (C₂-C₄)-Alkenyl substituiert sein kann, -NH-C(O)-CH₃ oder
-NH-C(O)-C₂H₅ bedeuten,

10 oder

R^1 und R^2 an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und für eine Gruppe
-O-CH₂-O- oder -O-CH₂-CH₂-O- stehen,

15 R^4 Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, das durch Phenyl, Pyridyl, (C₁-C₄)-
Alkoxy oder ein- oder zweifach durch Hydroxy substituiert sein kann,

R^5 Wasserstoff bedeutet,

20 R^6 (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₆)-Alkyl, das bis zu zweifach, unabhängig von-
einander, durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Phenyl oder
5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N,
O und/oder S substituiert sein kann, wobei Phenyl und Heteroaryl ihrerseits
25 durch Fluor, Chlor, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-
(C₁-C₄)-alkylamino, Nitro, Cyano oder Hydroxy substituiert sein können, be-
deutet

und

30 R^7 Wasserstoff bedeutet

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate,

ausgenommen jedoch die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die nachstehende Bedeutung haben:

5

- $R^1 = R^2 = R^3 = R^5 = R^7 = H$; $R^4 = R^6 = 2\text{-Hydroxyethyl}$
- $R^1 = R^2 = R^3 = R^5 = R^7 = H$; $R^4 = R^6 = \text{Benzyl}$
- $R^1 = R^2 = R^3 = R^5 = R^7 = H$; $R^4 = R^6 = n\text{-Butyl}$

10 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

15 R^1 Wasserstoff, Hydroxy, Chlor, Nitro, Methyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy oder $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ bedeuten, wobei die Alkoxyreste ihrerseits durch Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ oder Cyclopropyl substituiert sein können,

20 R^2 und R^3 Wasserstoff bedeuten,

R^4 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl oder Isopropyl bedeutet, wobei die Alkylreste ihrerseits durch Pyridyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy oder ein- oder zweifach durch Hydroxy substituiert sein können,

25 R^5 Wasserstoff bedeutet,

30 R^6 Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, wobei die Alkylreste ihrerseits ein- oder zweifach, unabhängig voneinander, durch Cyclopropyl, Phenyl, das seinerseits wiederum durch Fluor, Trifluormethyl oder Methoxy substituiert sein kann, Pyridyl, Furyl, Thienyl, Benzimidazolyl, Pyrrolidinonyl, N-Methyl-

Pyrrolidinonyl, N-Methyl-Pyrrolidinyl, N-Ethyl-Pyrrolidinyl, N-Methyl-Imidazolidinonyl substituiert sein können, oder Cyclopropyl bedeutet

und

5

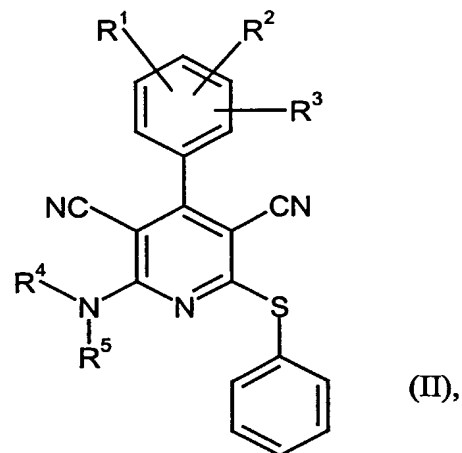
R^7 Wasserstoff bedeutet

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

10 Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen aufgeführten Restdefinitionen bzw. Erläuterungen können untereinander, also auch zwischen den jeweiligen Bereichen und Vorzugsbereichen, beliebig kombiniert werden. Sie gelten für die Endprodukte sowie für die Vor- und Zwischenprodukte entsprechend.

15 Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man

Verbindungen der Formel (II)

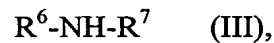


20

in welcher

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die zuvor angegebene Bedeutung haben,

in einem Lösemittel mit Verbindungen der Formel (III)



5

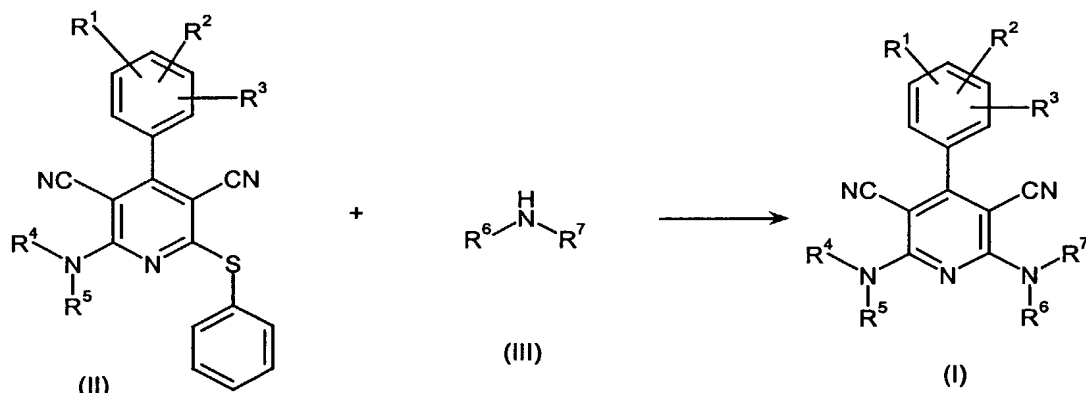
in welcher

R^6 und R^7 die zuvor angegebene Bedeutung haben,

10

umsetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch das folgende Formelschema beispielhaft erläutert werden:



15

20

Als Lösemittel für das erfindungsgemäße Verfahren eignen sich organische Lösungsmittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Alkohole wie Methanol, Ethanol und Isopropanol, Ketone wie Aceton und Methyl-ethylketon, acyclische und cyclische Ether wie Diethylether und Tetrahydrofuran, Ester wie Essigsäureethylester oder Essigsäurebutylester, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chlorbenzol oder Dichlorethan oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Acetonitril, Pyridin oder Dimethylsulfoxid (DMSO). Wasser ist als

Lösungsmittel ebenso geeignet. Ebenso ist es möglich, Gemische der zuvor genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist Dimethylformamid.

5 Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in einem Verhältnis von 2 bis 8 Mol der Verbindung (III) auf ein Mol der Verbindung (II).

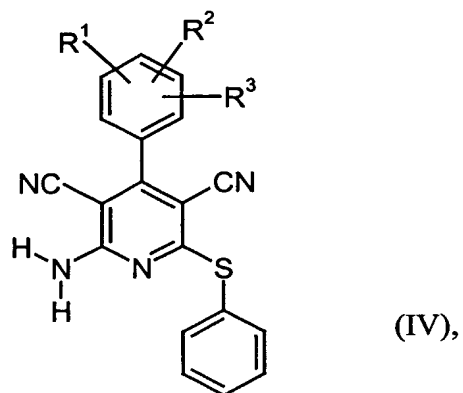
Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis $+180^{\circ}\text{C}$, bevorzugt im Bereich von $+20^{\circ}\text{C}$ bis $+160^{\circ}\text{C}$, insbesondere bei $+80$ bis $+130^{\circ}\text{C}$.

10 Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

15 Verbindungen der Formel (II), in denen R^4 gleich R^5 gleich Wasserstoff ist, sind dem Fachmann bekannt oder nach üblichen, literaturbekannten Methoden herstellbar [so z.B. Kambe et al., Synthesis 1981, Seiten 531-533; Elnagdi et al., Z. Naturforsch. 47b, Seiten 572 – 578 , (1991)]

20 Verbindungen der Formel (II), in denen R^4 und /oder R^5 ungleich Wasserstoff sind, können hergestellt werden, indem man

Verbindungen der Formel (IV)

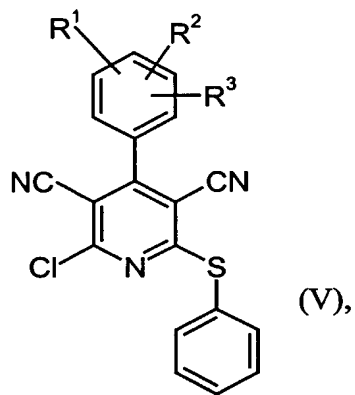


in welcher

R¹, R² und R³ die oben angegebenen Bedeutungen haben,

5

mit Kupfer(II)chlorid und Isoamylnitrit in einem geeigneten Lösungsmittel in Verbindungen der Formel (V),



10 in welcher

R¹, R² und R³ die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt,

15

diese anschließend mit Verbindungen der Formel (VI),

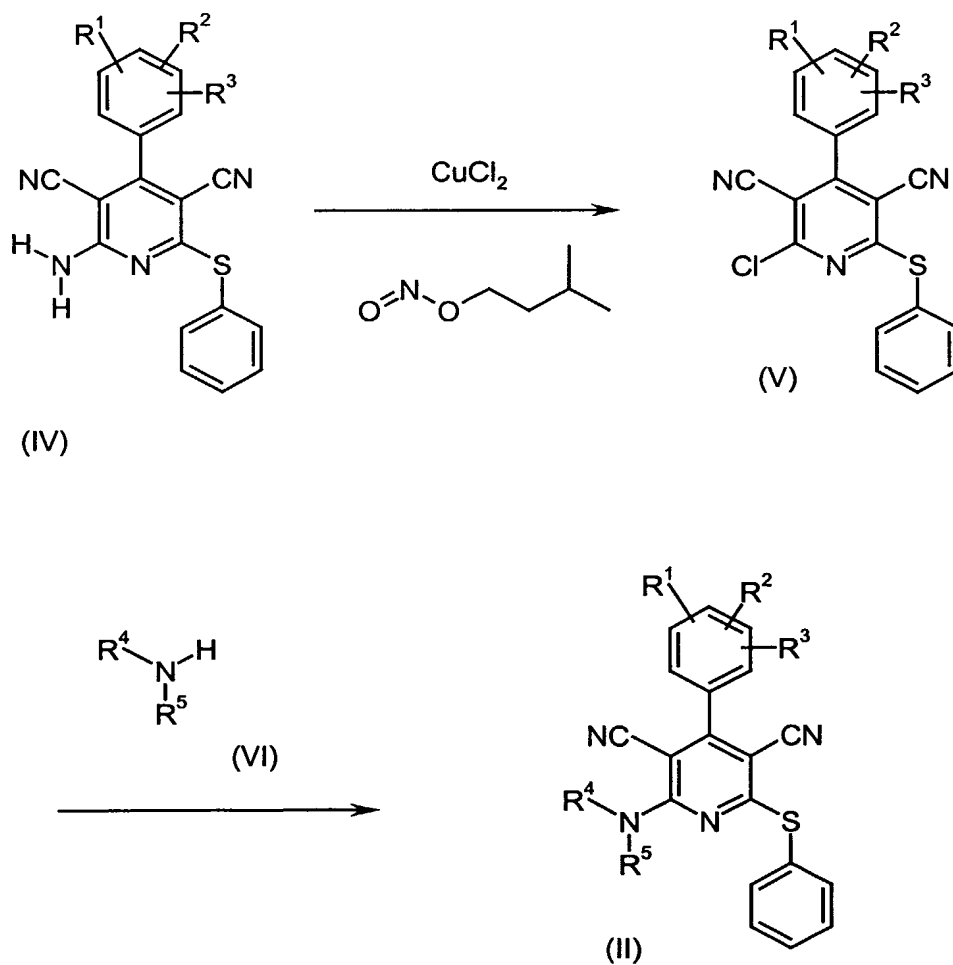


in welcher

5 R^4 und R^5 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

zu Verbindungen der Formel (II) umsetzt.

10 Die Herstellung von Verbindungen der Formel (II) kann durch das folgende Formel-
schema beispielhaft erläutert werden:



Der Verfahrensschritt (IV) \rightarrow (V) erfolgt im allgemeinen mit einem Molverhältnis von 2 bis 12 Mol Kupfer(II)chlorid und 2 bis 12 Mol Isoamylnitrit auf ein Mol (IV).

5 Als Lösemittel für diesen Verfahrensschritt eignen sich alle organischen Lösemittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören, acyclische und cyclische Ether wie Diethylether und Tetrahydrofuran, Ester wie Essigsäureethylester oder Essigsäurebutylester, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chlorbenzol oder Dichlorethan oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Acetonitril
10 oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der zuvor genannten Lösemittel einzusetzen. Bevorzugte Lösemittel sind Acetonitril und Dimethylformamid.

Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis $+180^{\circ}\text{C}$, bevorzugt im Bereich von $+20^{\circ}\text{C}$ bis $+100^{\circ}\text{C}$, insbesondere bei $+20$ bis
15 $+60^{\circ}\text{C}$.

Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

20

Der Verfahrensschritt (V) + (VI) \rightarrow (II) erfolgt im allgemeinen mit einem Molverhältnis von 1 bis 8 Mol (VI) auf ein Mol (V).

25 Als Lösemittel eignen sich alle organischen Lösemittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören, Alkohole wie Methanol, Ethanol und Isopropanol, Ketone wie Aceton und Methylethylketon, acyclische und cyclische Ether wie Diethylether und Tetrahydrofuran, Ester wie Essigsäureethylester oder Essigsäurebutylester, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chlorbenzol oder Dichlorethan
30 oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Acetonitril, Pyridin oder Dimethylsulfoxid (DMSO). Wasser ist als Lösemittel ebenso geeignet. Ebenso ist es

möglich, Gemische der zuvor genannten Lösemittel einzusetzen. Bevorzugtes Lösemittel ist Dimethylformamid.

5 Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis $+180^{\circ}\text{C}$, bevorzugt im Bereich von $+20^{\circ}\text{C}$ bis $+160^{\circ}\text{C}$, insbesondere bei $+20$ bis $+40^{\circ}\text{C}$.

10 Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

15 Verbindungen der Formel (IV) sind dem Fachmann bekannt oder nach üblichen, literaturbekannten Methoden herstellbar. Insbesondere kann auf die folgenden Druckschriften verwiesen werden, deren jeweiliger Inhalt durch Bezugnahme eingeschlossen wird:

- Kambe et al., Synthesis 1981, Seiten 531-533
- Elnagdi et al., Z. Naturforsch. 47b, Seiten 572 – 578 , (1991)

20 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III) und (VI) sind entweder kommerziell erhältlich, dem Fachmann bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

25 Überraschenderweise zeigen die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum und sind daher insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen geeignet.

Die Verbindungen der Formel (I) sind zur Prophylaxe und/oder Behandlung einer ganzen Reihe von Erkrankungen geeignet, so beispielsweise insbesondere von Erkrankungen des Herzkreislaufsystems (kardiovaskulären Erkrankungen).

Im Sinne der vorliegenden Erfindung sind unter Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems bzw. kardiovaskulären Erkrankungen beispielsweise insbesondere die folgenden Erkrankungen zu verstehen: Koronare Herzkrankheit, Hypertonie (Bluthochdruck), Restenose wie z.B. Restenose nach Ballondilatation von peripheren Blutgefäßen, Arteriosklerose, Tachykardien, Arrhythmien, periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, stabile und instabile Angina pectoris und Vorhofflimmern.

Weiterhin eignen sich die Verbindungen der Formel (I) beispielsweise insbesondere auch zur Reduktion des von einem Infarkt betroffenen Myokardbereichs.

Des weiteren eignen sich die Verbindungen der Formel (I) beispielsweise insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag und transitorischen ischämischen Attacken.

Schließlich kommen die Verbindungen der Formel (I) beispielsweise insbesondere auch für die Prophylaxe und/oder Behandlung von Diabetes, insbesondere Diabetes mellitus, in Betracht.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung der Substanzen der Formel (I) zur Herstellung von Arzneimitteln und pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder mit den Substanzen der Formel (I).

Die pharmazeutische Wirksamkeit der zuvor genannten Verbindungen der Formel (I) lässt sich insbesondere durch ihre Wirkung als selektive Liganden an A1-Adenosinrezeptoren erklären.

Als "selektiv" werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung solche Adenosinrezeptor-Liganden bezeichnet, bei denen einerseits eine deutliche Wirkung an einem oder mehreren Adenosin-Rezeptor-Subtypen und andererseits keine oder eine deutlich schwächere Wirkung an einem oder mehreren anderen Adenosinrezeptor-Subtypen zu beobachten ist, wobei bezüglich der Testmethoden für die Wirk-Selektivität Bezug genommen wird auf die im Abschnitt A. II. beschriebenen Testmethoden.

Ein Vorteil der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) ist, dass sie gegenüber Adenosinrezeptor-Liganden des Standes der Technik selektiver wirken.

Die Rezeptorselektivität kann bestimmt werden durch die biochemische Messung des intrazellulären Botenstoffes cAMP in den transfizierten Zellen, die spezifisch nur einen Subtyp der Adenosinrezeptoren exprimieren. Im Falle von A1-Agonisten (Kopplung bevorzugt über Gi-Proteine) wird dabei eine Abnahme des intrazellulären cAMP-Gehaltes festgestellt, unter Bedingungen bei denen die intrazelluläre cAMP Konzentration durch Stimulation der Adenylatzyklase deutlich erhöht würde. Im Falle von A1-Antagonisten wird dagegen ein Anstieg des intrazellulären cAMP-Gehaltes nach vergleichbarer Vorstimulation der Adenylatzyklase plus Stimulation mit Adenosin oder Adenosin ähnlichen Substanzen beobachtet.

So eignen sich Verbindungen der Formel (I), die selektiv an Adenosin-A1-Rezeptoren binden, bevorzugt zur Myokard-Protektion und zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Tachykardien, Vorhof-Arrhythmien, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, akutem Nierenversagen, Diabetes, Schmerzzuständen sowie zur Wundheilung.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel und pharmazeutische Zusammensetzungen, die mindestens eine Verbindung der Formel (I), vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Für die Applikation der Verbindungen der Formel (I) kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht, d.h. also oral, parenteral, inhalativ, nasal, sublingual, rektal, lokal, wie z.B. bei Implantaten oder Stents, oder äußerlich wie z.B. transdermal. Bei der parenteralen Applikation sind insbesondere intravenöse, intramuskuläre, subkutane Applikation zu nennen, z.B. als subkutanes Depot. Besonders bevorzugt ist die orale Applikation.

Hierbei können die Wirkstoffe allein oder in Form von Zubereitungen verabreicht werden. Für die orale Applikation eignen sich als Zubereitungen u.a. Tabletten, Kapseln, Pellets, Dragees, Pillen, Granulate, feste und flüssige Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen. Hierbei muss der Wirkstoff in einer solchen Menge vorliegen, dass eine therapeutische Wirkung erzielt wird. Im allgemeinen kann der Wirkstoff in einer Konzentration von 0,1 bis 100 Gew.-%, insbesondere 0,5 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-%, vorliegen, d.h. der Wirkstoff sollte in Mengen vorliegen, die ausreichend sind, den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Zu diesem Zweck können die Wirkstoffe in an sich bekannter Weise in die üblichen Zubereitungen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe, Hilfsstoffe, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiermittel.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel wie z.B. Paraffine, pflanzliche Öle (z.B. Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethanol, Glycerin), Glykole (z.B. Polyethylenglykol), feste Trägerstoffe wie natürliche oder synthetische Gesteinsmehle (z.B. Talkum oder Silikate), Zucker (z.B. Milchezucker), Emulgiermittel, Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumsulfat).

Im Falle der oralen Applikation können Tabletten auch allgemein übliche Zusätze wie Natriumcitrat zusammen mit Zuschlagstoffen wie Stärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Wässrige Zubereitungen für die orale Applikation können weiterhin mit Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

5

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0,1 bis etwa 10.000 µg/kg, vorzugsweise etwa 1 bis etwa 1.000 µg/kg, insbesondere etwa 1 µg/kg bis etwa 100 µg/kg Körpergewicht, zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die

10 Menge etwa 0,1 bis etwa 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,5 bis etwa 5 mg/kg, insbesondere etwa 1 bis etwa 4 mg/kg Körpergewicht.

In Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt, kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen.

15

Die vorliegende Erfindung wird an den folgenden Beispielen veranschaulicht, die die Erfindung jedoch keinesfalls beschränken.

20

A. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

I. Nachweis der kardiovaskulären Wirkung

25 Langendorff-Herz der Ratte:

Narkotisierten Ratten wird nach Eröffnung des Brustkorbes das Herz entnommen und in eine konventionelle Langendorff-Apparatur eingeführt. Die Koronararterien werden volumenkonstant (10 ml/min) perfundiert und der dabei auftretende Perfusionsdruck wird über einen entsprechenden Druckaufnehmer registriert. Eine Abnahme

30 des Perfusionsdrucks in dieser Anordnung entspricht einer Relaxation der Koronar-

arterien. Gleichzeitig wird über einen in die linke Herzkammer eingeführten Ballon und einen weiteren Druckaufnehmer der Druck gemessen, der vom Herzen während jeder Kontraktion entwickelt wird. Die Frequenz des isoliert schlagenden Herzens wird rechnerisch aus der Anzahl der Kontraktionen pro Zeiteinheit ermittelt.

5

II. Nachweis der Rezeptorselektivität

a) Adenosin-A1-, A2a-, A2b- und A3-Rezeptorselektivität

10 Zellen der permanenten Linie CHO (Chinese Hamster Ovary) werden stabil mit der cDNA für die Adenosin-Rezeptor-Subtypen A1, A2a, A2b und A3 transfiziert. Die Bindung der Substanzen an die A2a- oder A2b-Rezeptorsubtypen wird bestimmt durch Messung des intrazellulären cAMP-Gehaltes in diesen Zellen mit einem konventionellen radioimmunologischen Assay (cAMP-RIA).

15

Im Falle der Wirkung der Substanzen als Agonisten kommt es als Ausdruck der Bindung der Substanzen zu einem Anstieg des intrazellulären cAMP-Gehaltes. Als Referenzverbindung dient in diesen Experimenten die Adenosin-analoge Verbindung NECA (5-N-Ethylcarboxamido-adenosin), die nicht selektiv, aber mit hoher Affinität an alle Adenosin-Rezeptor-Subtypen bindet und eine agonistische Wirkung besitzt (Klotz, K.N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C., Kull, B., Fredholm, B.B., Lohse, M.J., Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells, Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 357 (1998), 1-9).

20

25

Die Adenosin-Rezeptoren A1 und A3 sind an ein Gi-Protein gekoppelt, d.h. eine Stimulation dieser Rezeptoren führt zu einer Inhibition der Adenylatcyclase und somit zu einer Senkung des intrazellulären cAMP-Spiegels. Zur Identifizierung von A1/A3-Rezeptor-Agonisten wird die Adenylatcyclase mit Forskolin stimuliert. Eine zusätzliche Stimulation der A1/A3-Rezeptoren hemmt jedoch die Adenylatcyclase,

30

so dass A1/A3-Rezeptor-Agonisten über einen vergleichsweise geringen Gehalt der Zelle an cAMP detektiert werden können.

5 Für den Nachweis einer antagonistischen Wirkung an Adenosin-Rezeptoren werden die mit dem entsprechenden Rezeptor transfizierten, rekombinanten Zellen mit NECA vorstimuliert und die Wirkung der Substanzen auf eine Reduktion des intrazellulären cAMP-Gehalts durch diese Vorstimulation untersucht. Als Referenzverbindung dient in diesen Experimenten XAC (xanthine amine congener), die nicht selektiv, aber mit hoher Affinität an alle Adenosinrezeptor-Subtypen bindet und eine antagonistische Wirkung besitzt (Müller, C.E., Stein, B., Adenosine receptor anta-
10 gonists: structures and potential therapeutic applications, Current Pharmaceutical Design, 2 (1996), 501-530).

b) Adenosin-A1-, A2a-, A2b- Rezeptorselektivität

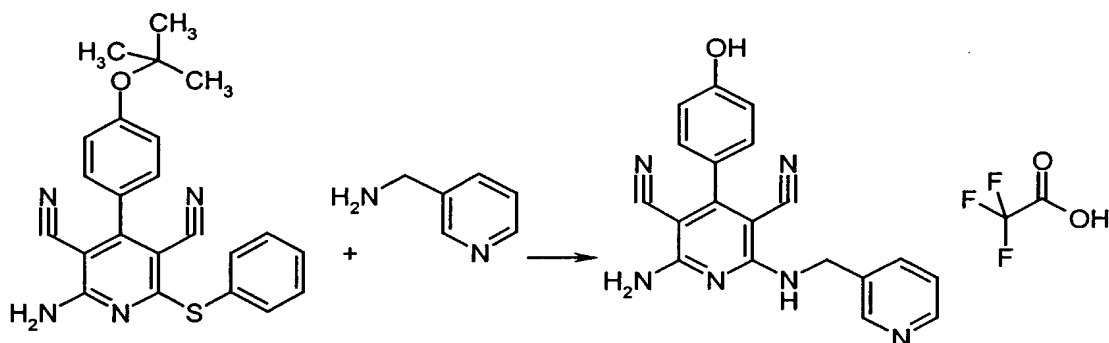
15 Zellen der permanenten Linie CHO (Chinese Hamster Ovary) werden stabil mit der cDNA für die Adenosin-Rezeptor-Subtypen A1, A2a, A2b transfiziert. Die Adenosin A1 Rezeptoren sind über G_i-Proteine und die Adenosin A2a und A2b Rezeptoren über G_s-Proteine an die Adenylatcyclase gekoppelt. Entsprechend wird die cAMP-
20 Bildung in der Zelle inhibiert bzw. stimuliert. Über einen cAMP-abhängigen Promotor wird danach die Expression der Luziferase moduliert. Der Luciferase-Test wird mit dem Ziel hoher Sensitivität und Reproduzierbarkeit, geringer Varianz und guter Eignung für die Durchführung auf einem Robotersystem optimiert durch Variation mehrerer Testparameter, wie z.B. Zelldichte, Dauer der Anzuchtphase und der
25 Testinkubation, Forskolin-Konzentration, Medium-Zusammensetzung. Zur pharmakologischen Charakterisierung der Zellen und zum Roboter-gestützten Substanztest-Screening wird das folgende Testprotokoll verwendet:

30 Die Stammkulturen wird in DMEM/F12 Medium mit 10% FCS (fötales Kälberserum) bei 37°C unter 5% CO₂ gezüchtet und jeweils nach 2-3 Tagen 1:10 gesplittet. Testkulturen werden von 1000 bis 3000 Zellen pro Napf in 384-well Platten ausgesät

und ca. 48 Stunden bei 37°C angezogen. Dann wird das Medium durch eine physiologische Kochsalzlösung (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂•6H₂O, 5 mM NaHCO₃, pH 7,4) ersetzt. Die in DMSO gelösten Substanzen werden 3 mal 1:10 mit dieser physiologischen Kochsalzlösung verdünnt und zu den Testkulturen pipettiert (maximale DMSO-Endkonzentration im Testansatz: 0,5%) So erhält man Substanzendkonzentrationen von beispielsweise 5 µM bis 5 nM. 10 Minuten später wird Forskolin zu den A1 Zellen zugegeben und anschließend werden alle Kulturen für 4 Stunden bei 37°C inkubiert. Danach wird zu den Testkulturen 35 µl Lösung, bestehend zu 50 % aus Lysereagenz (30 mM di-Natriumhydrogenphosphat, 10 % Glycerin, 3 % TritonX100, 25 mM TrisHCl, 2 mM Dithiothreitol (DTT), pH 7,8) und zu 50% aus Luciferase Substrat Lösung (2,5 mM ATP, 0,5 mM Luciferin, 0,1 mM Coenzym A, 10 mM Tricin, 1,35 mM MgSO₄, 15 mM DTT, pH 7,8) zugegeben, ca. 1 Minute geschüttelt und die Luciferase-Aktivität mit einem Kamerasystem gemessen.

B. Ausführungsbeispiele**Beispiel 1**

- 5 2-Amino-4-(4-hydroxyphenyl)-6-[(3-pyridinylmethyl)amino]-3,5-pyridindicarbonitril-trifluoracetat



- 10 80,1 mg (0,2 mmol) 2-Amino-4-(4-tert-butoxyphenyl)-6-(phenylsulfany)-3,5-pyridindicarbonitril werden zusammen mit 86 mg (0,8 mmol) 3-Picolylamin in 0,5 ml Dimethylsulfoxid (DMSO) 10 Stunden bei 120°C geschüttelt. Die Reaktionslösung wird durch präparative HPLC gereinigt.

Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 5µm 20x50 mm,

- 15 Vorsäule: Gromsil ODS 4 HE 15µm 10x20 mm.

Flußrate: 25 ml/min.

Gradient (A = Acetonitril, B = Wasser + 0.3% Trifluoressigsäure):

- | | | |
|----|----------|---------|
| | 0 min | 10% A ; |
| | 2.00 min | 10% A ; |
| 20 | 6.00 min | 90% A ; |
| | 7.00 min | 90% A ; |
| | 7.10 min | 10% A ; |
| | 8 min | 10% A. |

Detektion: 220 nm. Injektionsvolumen: 510 µl DMSO-Lsg.

Die Produktfraktion wird im Vakuum eingedampft und in 0,7 ml Trifluoressigsäure gelöst. Nach 30 min bei RT wird im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 31,3 mg (= 45,7 % d.Th.) Produkt

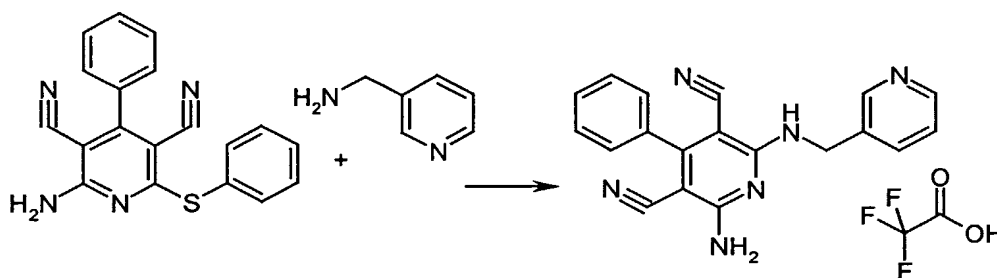
Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 342, gefunden $[M+H]^+ = 343$

5

Beispiel 2

2-Amino-4-phenyl-6-[(3-pyridinylmethyl)amino]-3,5-pyridindicarbonitril-trifluoracetat

10



32,4 mg (0,1 mmol) 2-Amino-4-phenyl-6-(phenylsulfanyl)-3,5-pyridindicarbonitril werden zusammen mit 43 mg (0,4 mmol) 3-Picolylamin in 0,5 ml DMSO 18 Stunden bei 120°C geschüttelt. Die Reaktionslösung wird durch präparative HPLC gereinigt.

15

Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 5µm 20x50 mm,

Vorsäule: Gromsil ODS 4 HE 15µm 10x20 mm.

Flußrate: 25 ml/min.

Gradient (A = Acetonitril, B=Wasser + 0.3% Trifluoressigsäure):

20

0 min 10% A ;

2.00 min 10% A ;

6.00 min 90% A ;

7.00 min 90% A ;

25

7.10 min 10% A ;

8 min 10% A.

Detektion: 220 nm. Injektionsvolumen: 510 µl DMSO-Lsg.

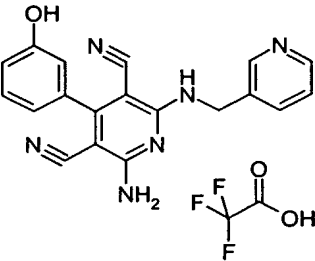
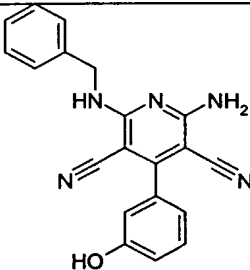
Die Produktfraktion wird im Vakuum eingedampft.

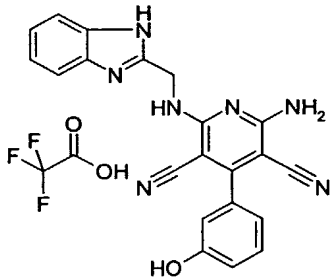
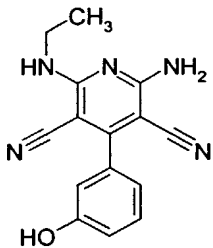
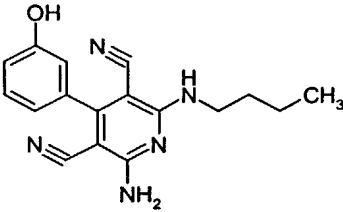
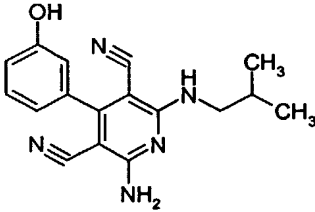
Ausbeute: 21,5 mg (= 66 % d.Th.) Produkt

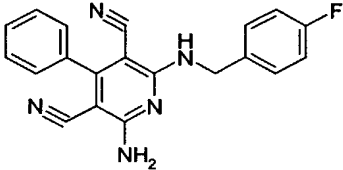
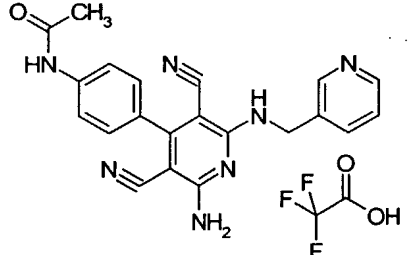
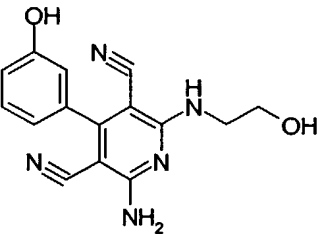
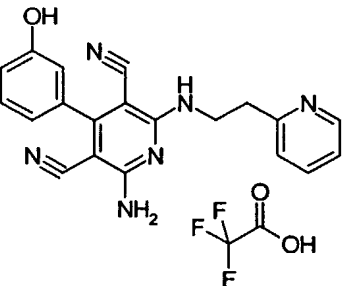
Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 326, gefunden $[M+H]^+ = 327$

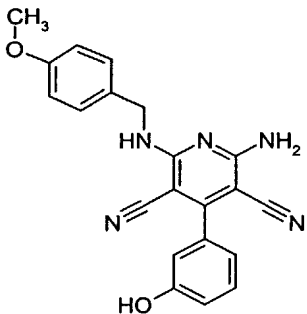
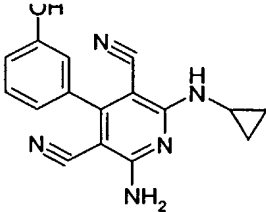
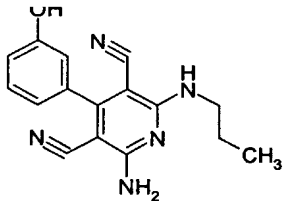
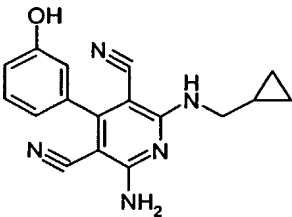
- 5 ^1H -NMR-Spektrum $[\text{DMSO}-d_6]$: $\delta = 4,55$ [2H] d; 7,3 - 7,55 [8H] m; 7,95 [1H] s breit; 8,1 [1H] s breit; 8,5 [1H] s; 8,7 [1H] s.

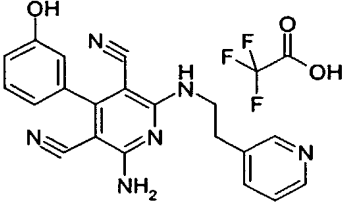
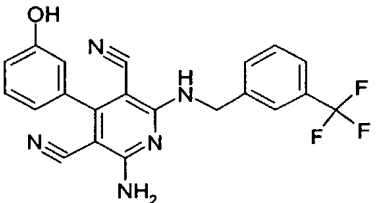
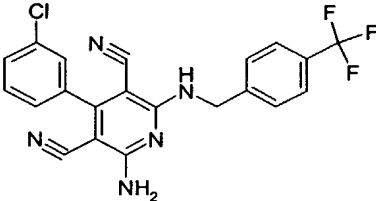
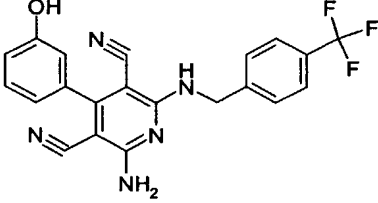
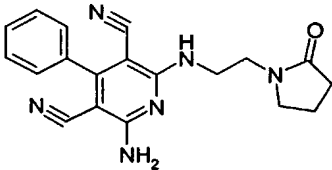
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen (Beispiel 3 bis 40) werden analog zu den zuvor aufgeführten Vorschriften der Beispiel 1 und 2 hergestellt. Die Identität und Reinheit der Verbindungen wird durch LC-MS nachgewiesen.

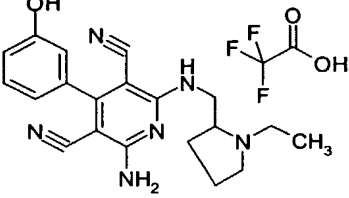
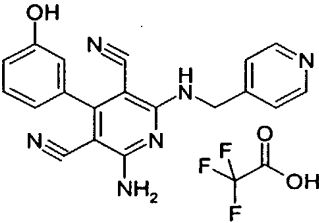
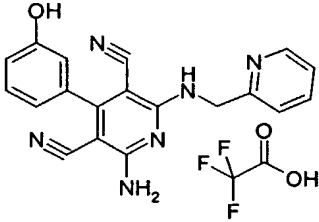
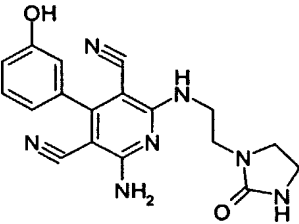
Bsp.- Nr.	Zielstruktur	gesuchte Molmasse	gefunden $[M+H]^+$	Ausbeute (% d.Th.)
3		342	343	90
4		341	342	66

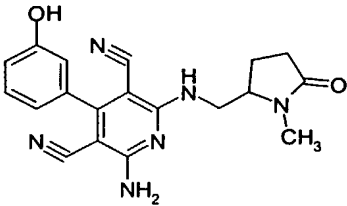
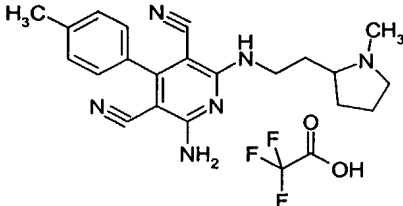
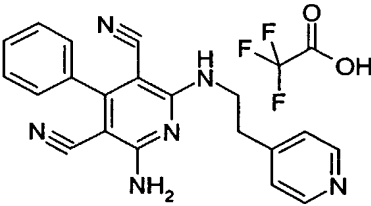
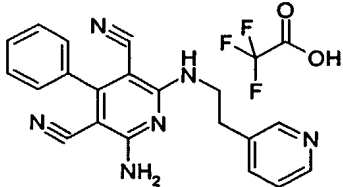
Bsp.- Nr.	Zielstruktur	gesuchte Molmasse	gefunden [M+H] ⁺	Ausbeute (% d.Th.)
5		381	382	62
6		279	280	42
7		307	308	60
8		307	308	61

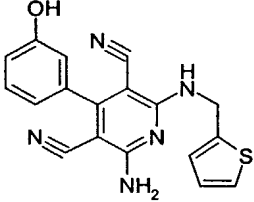
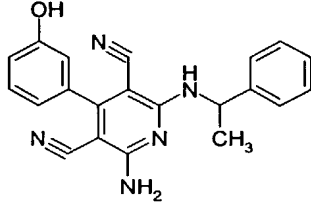
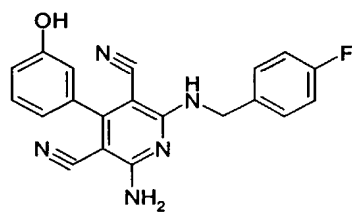
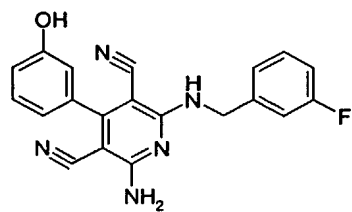
Bsp.- Nr.	Zielstruktur	gesuchte Molmasse	gefunden [M+H] ⁺	Ausbeute (% d.Th.)
9		343	344	47
10		383	384	78
11		295	296	86
12		356	357	86

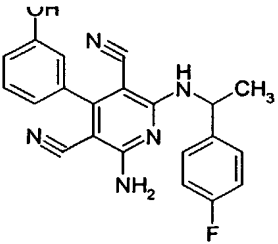
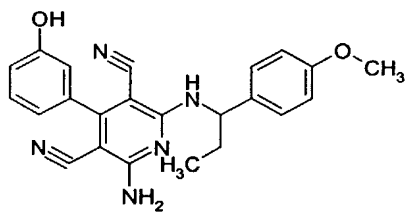
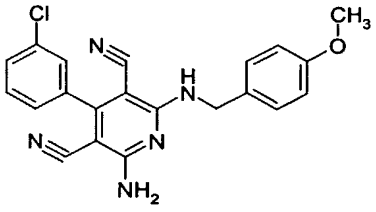
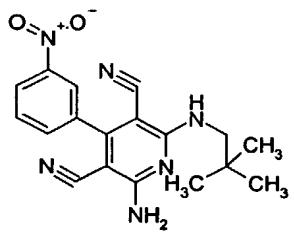
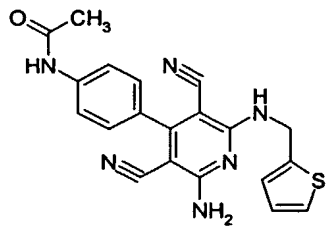
Bsp.- Nr.	Zielstruktur	gesuchte Molmasse	gefunden [M+H] ⁺	Ausbeute (% d.Th.)
13	 <chem>COc1ccc(cc1)CNc2nc(N)c(C#N)c(c2C#N)c3ccc(O)cc3</chem>	371	372	51
14	 <chem>Nc1nc(NC2CC2)c(C#N)c(c1C#N)c3ccc(O)cc3</chem>	291	292	71
15	 <chem>CCCNC1=NC(=C(C#N)C(=C1N)C#N)c2ccc(O)cc2</chem>	293	294	87
16	 <chem>Nc1nc(NCC2CC2)c(C#N)c(c1C#N)c3ccc(O)cc3</chem>	305	306	89

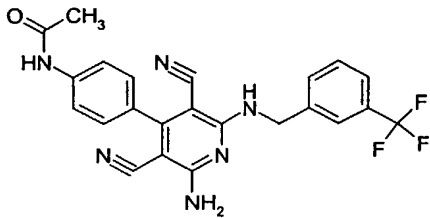
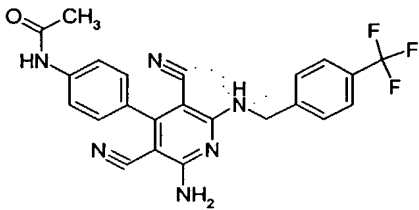
Bsp.- Nr.	Zielstruktur	gesuchte Molmasse	gefunden [M+H] ⁺	Ausbeute (% d.Th.)
17		356	357	99
18		409	410	84
19		428	429	85
20		409	410	74
21		346	347	42

Bsp.- Nr.	Zielstruktur	gesuchte Molmasse	gefunden [M+H] ⁺	Ausbeute (% d.Th.)
22		362	363	quantitativ
23		342	343	77
24		342	343	quantitativ
25		363	364	quantitativ

Bsp.- Nr.	Zielstruktur	gesuchte Molmasse	gefunden [M+H] ⁺	Ausbeute (% d.Th.)
26		362	363	87
27		360	361	97
28		340	341	68
29		340	341	82

Bsp.- Nr.	Zielstruktur	gesuchte Molmasse	gefunden [M+H] ⁺	Ausbeute (% d.Th.)
30		347	348	60
31		355	356	67
32		359	360	73
33		359	360	85

Bsp.- Nr.	Zielstruktur	gesuchte Molmasse	gefunden [M+H] ⁺	Ausbeute (% d.Th.)
34		373	374	72
35		399	400	59
36		390	391	22
37		350	351	28
38		388	389	87

Bsp.- Nr.	Zielstruktur	gesuchte Molmasse	gefunden [M+H] ⁺	Ausbeute (% d.Th.)
39		450	451	quantitativ
40		450	451	77

Beispiel 3 zeigt folgende ¹H-NMR-spektroskopische Daten:

¹H-NMR-Spektrum [DMSO-d₆]: δ = 4,55 [2H] d; 6,8 [1H] s; 6,85 [1H] d; 6,9 [1H] d; 7,3 [1H] tr; 7,3-7,5 [2H] m breit; 7,95 [1H] s; 8,1 [1H] tr; 8,45 [1H] s; 8,8 [1H] s; 9,8 [1H] s breit.

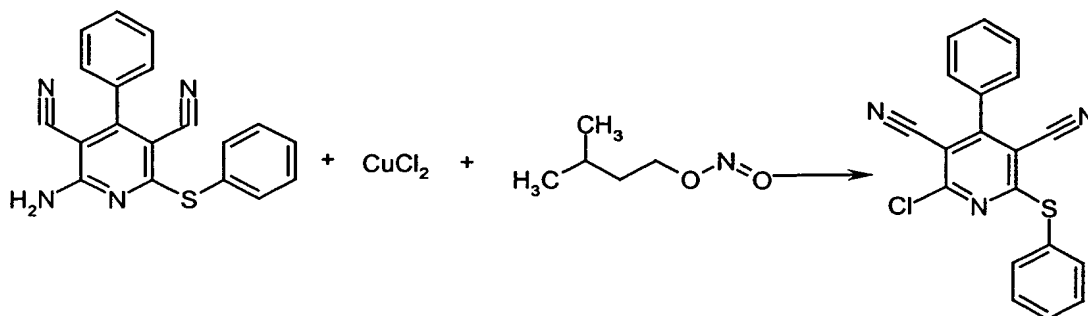
Beispiel 4 zeigt folgende ¹H-NMR-spektroskopische Daten:

¹H-NMR-Spektrum [DMSO-d₆]: δ = 4,55 [2H] d; 6,8 [1H] s; 6,85 [1H] dd; 6,9 [1H] d; 7,2-7,45 [8H] m; 8,0 [1H] tr; 9,8 [1H] s.

Beispiel 41

1. Stufe

2-Chlor-4-phenyl-6-(phenylsulfanyl)-3,5-pyridindicarbonitril



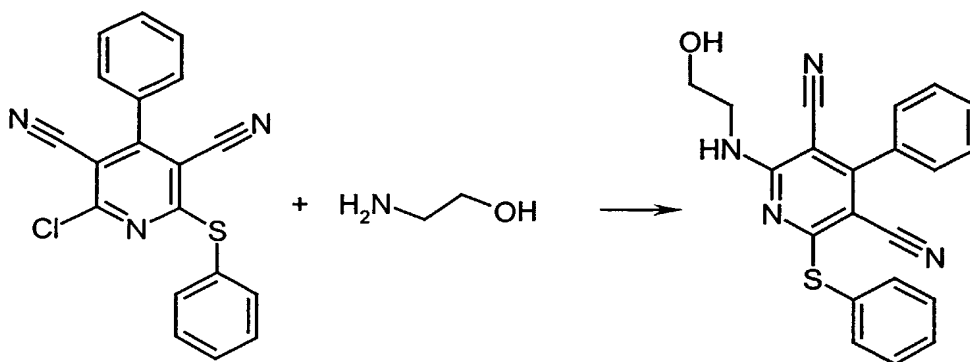
24,5 g (182 mmol) Kupfer(II)chlorid wasserfrei werden in 180 ml Acetonitril unter Argon suspendiert, dann werden 21,4 g (182 mmol) Isopentylnitrit zugetropft. Nach 20 min Rühren bei Raumtemperatur werden 10 g (30,5 mmol) 2-Amino-4-phenyl-6-(phenyl-sulfanyl)-3,5-pyridindicarbonitril [Kambe et al., Synthesis, 531-533 (1981)] zugegeben. Es wird über das Wochenende bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz mit 150 ml 1 N Salzsäure versetzt, 4 x mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase wird einmal mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit wenig Ethylacetat verrührt und 1 Stunde im Kühlschrank stehen gelassen. Die Kristalle werden abgesaugt und mit wenig kaltem Ethylacetat und Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 7,26 g (68,5 % d.Th.) Produkt

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 347, gefunden $[\text{M}+\text{H}]^+=348$

2. Stufe

2-[(2-Hydroxyethyl)amino]-4-phenyl-6-(phenylsulfanyl)-3,5-pyridindicarbonitril



0,7 g (2 mmol) 2-Chlor-4-phenyl-6-(phenylsulfanyl)-3,5-pyridindicarbonitril (1. Stufe) werden in 2 ml Dimethylformamid (DMF) unter Argon gelöst, mit 0,27 g (4,5 mmol) 2-Hydroxyethylamin versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

5 Nach Zugabe von 2 ml Methanol wird ca. 1 ml Wasser zugetropft und der Niederschlag abgesaugt. Die Kristalle werden in 4 ml Methanol ausgekocht.

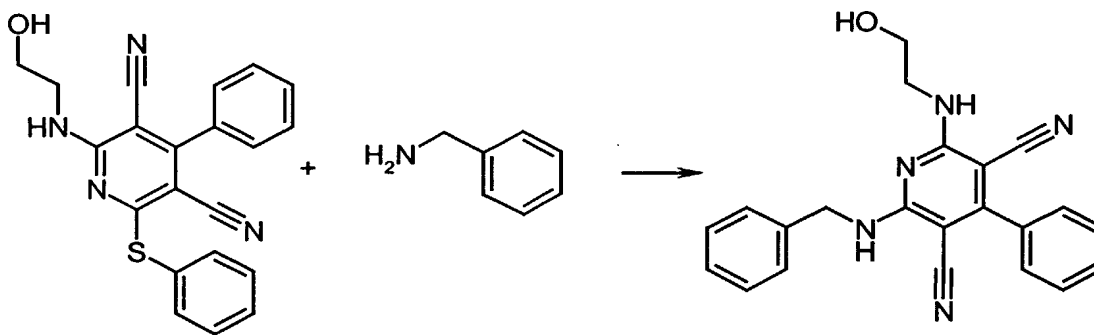
Ausbeute: 410 mg (= 55 % d.Th.) Produkt

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 372, gefunden $[M+H]^+ = 373$

10

3. Stufe

2-(Benzylamino)-6-[(2-hydroxyethyl)amino]-4-phenyl-3,5-pyridindicarbonitril



15

32,4 mg (0,1 mmol) 2-[(2-Hydroxyethyl)amino]-4-phenyl-6-(phenylsulfanyl)-3,5-pyridindicarbonitril (2. Stufe) werden zusammen mit 43 mg (0,4 mmol) Benzylamin in 0,5 ml Dimethylsulfoxid (DMSO) 2 Stunden bei 120°C geschüttelt. Die Reaktionslösung wird durch präparative HPLC in zwei Injektionen gereinigt.

Säule: Kromasil 100 C18 5µm 20x50 mm,

Vorsäule: Gromsil ODS 4 HE 15µm 10x20 mm.

Flußrate: 25 ml/min.

Gradient (A = Acetonitril, B=Wasser + 0.3% Trifluoressigsäure):

5	0 min	10% A ;
	2.00 min	10% A ;
	6.00 min	90% A ;
	7.00 min	90% A ;
	7.10 min	10% A ;
10	8 min	10% A.

Detektion: 220 nm. Injektionsvolumen: 300 µl DMSO-Lsg.

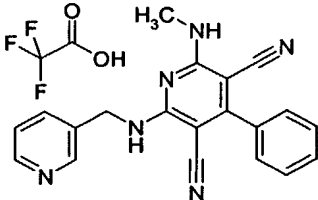
Die Produktfraktion wird im Vakuum eingedampft.

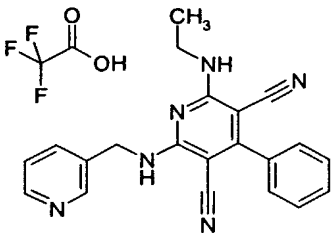
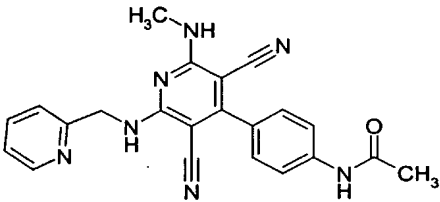
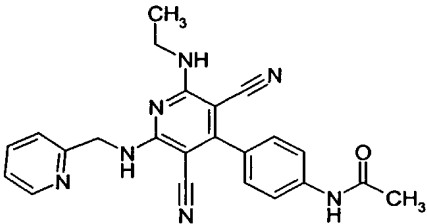
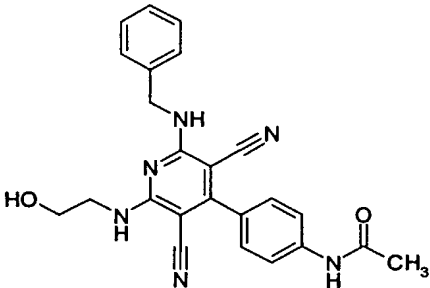
Ausbeute: 35,3 mg (= 47,8 % d.Th.) Produkt

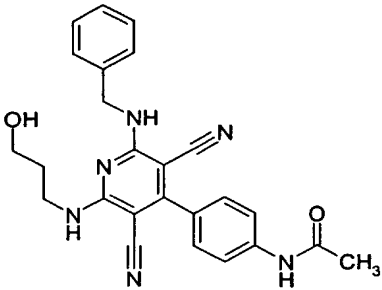
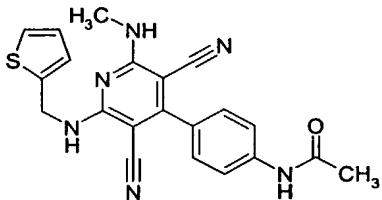
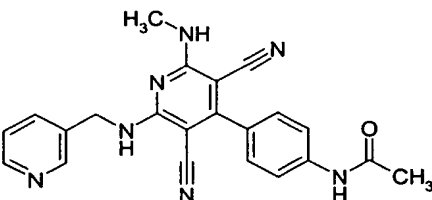
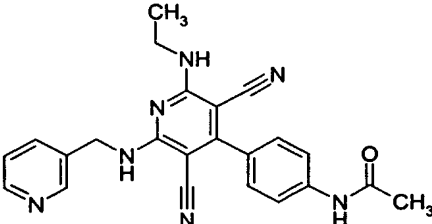
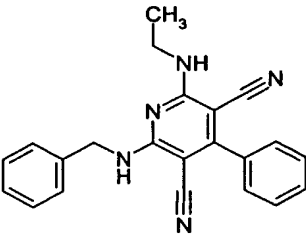
Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 369, gefunden $[M+H]^+ = 370$

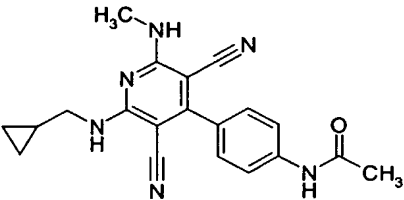
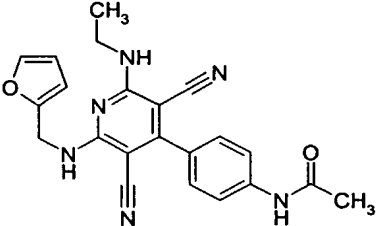
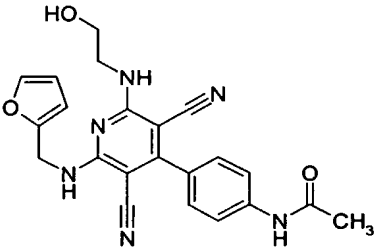
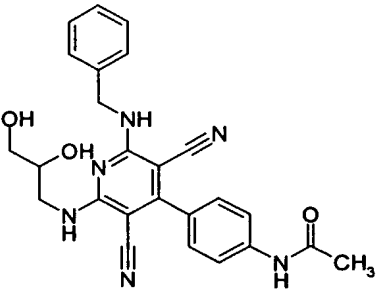
15

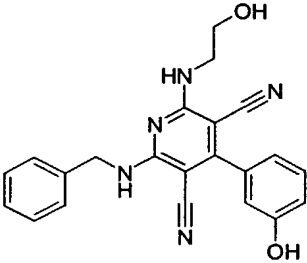
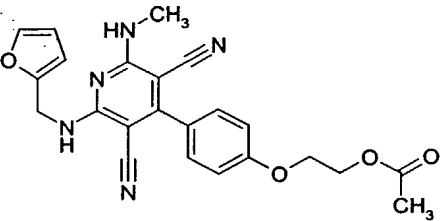
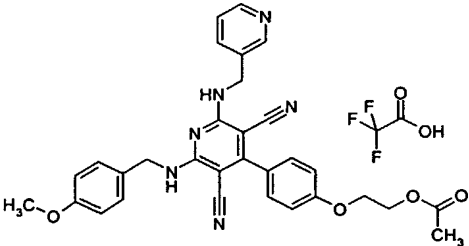
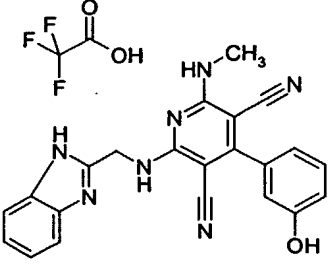
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen (Beispiel 42 bis 59) werden analog zu den zuvor aufgeführten Vorschriften des Beispiels 41 hergestellt. Die Identität und Reinheit der Verbindungen wird durch LC-MS nachgewiesen.

Bsp.-Nr.	Zielstruktur	gesuchte Molmasse	gefunden $[M+H]^+$	Ausbeute (% d.Th.)
42		454	455	67

Bsp.-Nr.	Zielstruktur	gesuchte Molmasse	gefunden [M+H] ⁺	Ausbeute (% d.Th.)
43		468	469	54
44		397	398	77
45		411	412	70
46		426	427	68

Bsp.-Nr.	Zielstruktur	gesuchte Molmasse	gefunden [M+H] ⁺	Ausbeute (% d.Th.)
47		441	442	33
48		402	403	48
49		397	398	40
50		411	412	55
51		353	354	40

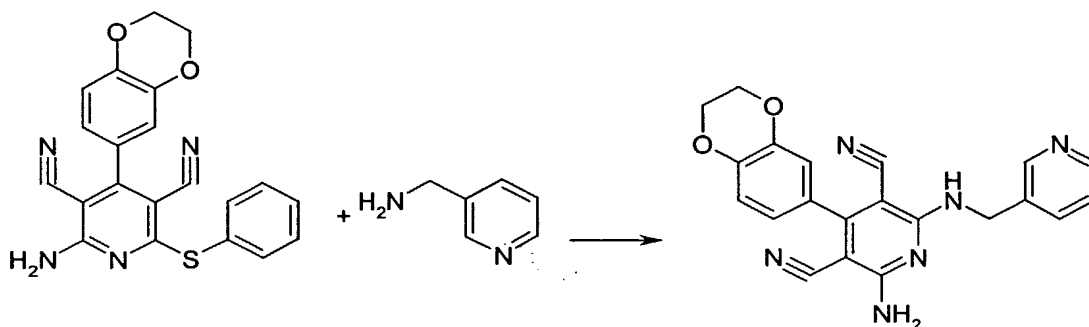
Bsp.-Nr.	Zielstruktur	gesuchte Molmasse	gefunden [M+H] ⁺	Ausbeute (% d.Th.)
52		360	361	56
53		400	401	51
54		416	417	33
55		457	458	54

Bsp.-Nr.	Zielstruktur	gesuchte Molmasse	gefunden [M+H] ⁺	Ausbeute (% d.Th.)
56		385	386	68
57		431	432	99
58		548	549	42
59		395	396	46

Beispiel 60

2-Amino-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-6-[(3-pyridinylmethyl)amino]-3,5-pyridindicarbonitril

5



100 mg (0,26 mmol) 2-Amino-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-6-(phenylsulfonyl)-3,5-pyridindicarbonitril werden zusammen mit 56 mg (0,52 mmol) 3-Picolylamin in 8 ml DMF auf 100°C erhitzt. Nach 3 Stunden werden noch einmal 224 mg (2,08 mmol) 3-Picolylamin zugegeben und es wird weitere 4 Stunden auf 100 °C erhitzt. Nach Verdünnen mit Wasser wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand wird durch präparative HPLC an Reversed Phase Kieselgel gereinigt.

15

Die Produktfraktion wird eingedampft.

Ausbeute: 31,3 mg (= 31 % d.Th.) Produkt

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 384, gefunden $[M+H]^+ = 385$

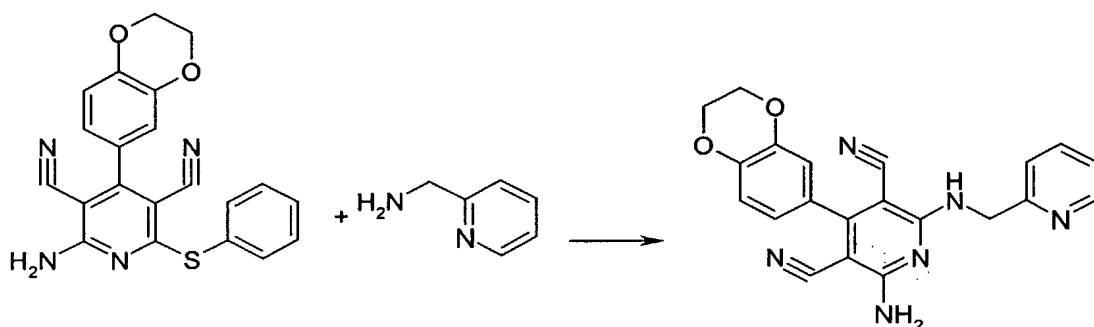
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum $[\text{DMSO-d}_6]$: $\delta = 4,3$ [4H] s; 4,55 [2H] d; 6,85 - 7,0 (3H) m; 7,3 - 7,55 [3H] m; 7,85 [1H] d; 8,1 [1H] tr; 8,45 [1H] d; 8,65 [1H] d.

20

Beispiel 61

2-Amino-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-6-[(2-pyridinylmethyl)amino]-3,5-pyridindicarbonitril

5



100 mg (0,26 mmol) 2-Amino-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-6-(phenylsulfanyl)-3,5-pyridindicarbonitril werden zusammen mit 56 mg (0,52 mmol) 2-Picolylamin in 8 ml DMF auf 100°C erhitzt. Nach 3 Stunden werden noch einmal 224 mg (2,08 mmol) 2-Picolylamin zugegeben und es wird weitere 4 Stunden auf 100 °C erhitzt. Nach Verdünnen mit Wasser wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand wird durch präparative HPLC an Reversed Phase Kieselgel gereinigt.

Die Produktfraktion wird eingedampft und noch einmal durch präparative Dünnschichtchromatographie (Laufmittel Toluol/Ethylacetat 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 2 mg (= 2 % d.Th.) Produkt

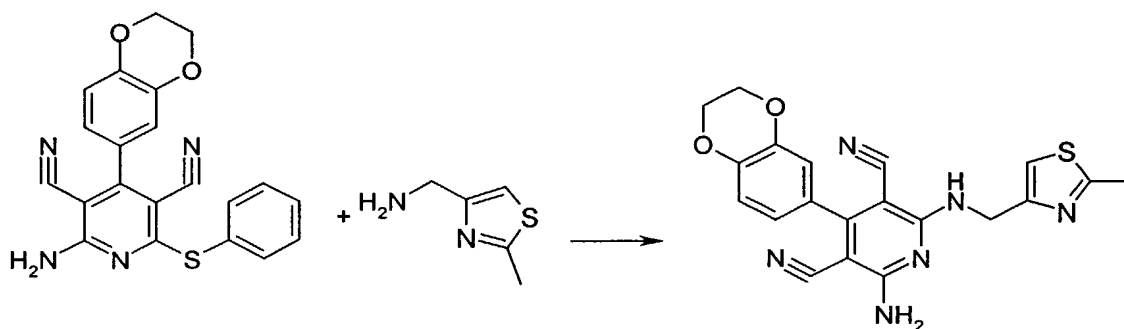
Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 384, gefunden $[M+H]^+ = 385$

¹H-NMR-Spektrum [DMSO-d₆]: δ = 4,3 [4H] s; 4,7 [2H] d; 6,9 - 7,05 (3H) m; 7,2 - 7,4 [4H] m; 7,75 [1H] tr; 7,9 [1H] tr; 8,5 [1H] d.

Beispiel 62

2-Amino-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-6-[[[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-methyl]amino]-3,5-pyridindicarbonitril

5



100 mg (0,26 mmol) 2-Amino-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-6-(phenylsulfonyl)-3,5-pyridindicarbonitril werden zusammen mit 66 mg (0,52 mmol) (2-Methyl-1,3-thiazol-4-yl)methylamin in 8 ml 1,2-Dimethoxyethan auf 90°C erhitzt. Nach 2,5 Stunden werden noch einmal ca 500 mg (ca 3,9 mmol) (2-Methyl-1,3-thiazol-4-yl)methylamin zugegeben und es wird weitere 24 Stunden auf 90 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und der Eindampfrückstand durch präparative HPLC an Reversed Phase Kieselgel gereinigt.

15 Die Produktfraktion wurde eingedampft.

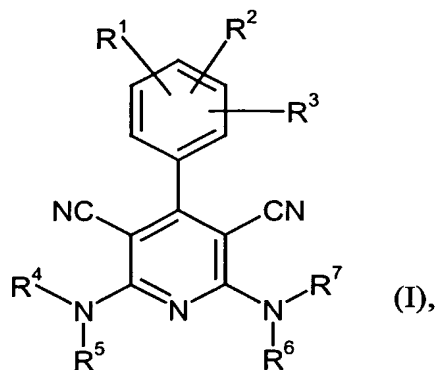
Ausbeute: 60 mg (= 52 % d.Th.) Produkt

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 404, gefunden $[M+H]^+ = 405$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ [DMSO- d_6]: δ = 2,65 [3H] s; 4,3 [4H] s; 4,65 [2H] s; 7,0 (3H) m; 7,3 [1H] s; 7,4 [2H] s breit; 7,9 [1H] s breit.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)



5

worin

10

R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander (C_1 - C_8)-Alkyl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-(C_1 - C_4)-alkylamino, (C_1 - C_4)-Alkoxy, (C_1 - C_4)-Alkoxy-carbonyl, (C_3 - C_7)-Cycloalkyl, (C_2 - C_4)-Alkenyl, (C_2 - C_4)-Alkynyl, -O-C(O)- R^8 , (C_6 - C_{10})-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder (C_6 - C_{10})-Aryloxy substituiert sein kann,

15

(C_6 - C_{10})-Aryl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C_1 - C_4)-Alkoxy, Carboxyl, (C_1 - C_4)-Alkoxy-carbonyl oder Mono- oder Di-(C_1 - C_4)-alkylamino substituiert sein kann,

20

(C_1 - C_8)-Alkoxy, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-(C_1 - C_4)-alkyl-amino, (C_1 - C_4)-Alkoxy, (C_1 - C_4)-Alkoxy-carbonyl, (C_3 - C_7)-Cycloalkyl, (C_2 - C_4)-Alkenyl, (C_2 - C_4)-Alkynyl, -O-C(O)- R^8 , (C_6 - C_{10})-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder (C_6 - C_{10})-Aryloxy substituiert sein kann,

25

Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano oder -NH-C(O)- R^9 bedeuten,

worin

5 R^8 und R^9 unabhängig voneinander (C_1 - C_8)-Alkyl, das durch Hydroxy
oder (C_1 - C_4)-Alkoxy substituiert sein kann, (C_3 - C_7)-Cyclo-
alkyl oder (C_6 - C_{10})-Aryl, das seinerseits bis zu dreifach, un-
abhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C_1 - C_4)-
Alkoxy, Carboxyl, (C_1 - C_4)-Alkoxycarbonyl oder Mono- o-
der Di-(C_1 - C_4)-alkylamino substituiert sein kann, bedeuten,

10

oder

15 R^1 und R^2 an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und mit den beiden
Ringkohlenstoffatomen gemeinsam einen 5- bis 7-gliedrigen gesät-
tigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit einem oder zwei
Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bilden, der durch (C_1 -
 C_4)-Alkyl oder Oxo substituiert sein kann,

20 R^4 Wasserstoff, (C_1 - C_8)-Alkyl, das bis zu dreifach, unabhängig vonein-
ander, durch Hydroxy, (C_1 - C_4)-Alkoxy, (C_3 - C_7)-Cycloalkyl, (C_6 - C_{10})-
Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen
aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, oder (C_3 - C_8)-
Cycloalkyl, das seinerseits durch Hydroxy oder (C_1 - C_6)-Alkyl sub-
stituiert sein kann, bedeutet,

25

R^5 Wasserstoff oder (C_1 - C_4)-Alkyl, das durch Hydroxy, (C_1 - C_4)-Alkoxy
oder (C_3 - C_7)-Cycloalkyl substituiert sein kann, bedeutet,

30

oder

5 R^4 und R^5 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S im Ring enthalten kann und der ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Oxo, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein kann,

10 R^6 (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₈)-Alkyl bedeutet, wobei Alkyl durch (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, wobei Aryl und Heteroaryl ihrerseits durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Nitro, Cyano oder Hydroxy substituiert sein können,

15 und

R^7 Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl substituiert sein kann, bedeutet,

20 oder

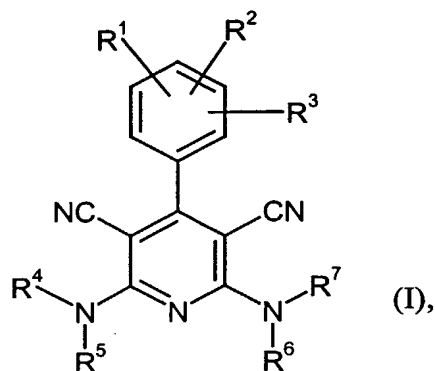
25 R^6 und R^7 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S im Ring enthalten kann und der ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Oxo, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein kann,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate,

30

zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

2. Verbindungen der Formel (I)



5 worin

10 R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander (C₁-C₈)-Alkyl, das bis zu dreifach,
 unabhängig voneinander, durch Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino,
 Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy-
 carbonyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkynyl,
 -O-C(O)-R⁸, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu
 drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder (C₆-C₁₀)-
 Aryloxy substituiert sein kann,
 (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch
 15 Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl
 oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann,
 (C₁-C₈)-Alkoxy, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch
 Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-
 alkylamino, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₃-C₇)-
 20 Cycloalkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkynyl, -O-C(O)-R⁸, (C₆-C₁₀)-
 Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus
 der Reihe N, O und/oder S oder (C₆-C₁₀)-Aryloxy substituiert sein
 kann,
 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano oder -NH-C(O)- R⁹ be-
 25 deuten,

worin

5 R^8 und R^9 unabhängig voneinander (C_1 - C_8)-Alkyl, das durch Hydroxy
oder (C_1 - C_4)-Alkoxy substituiert sein kann, (C_3 - C_7)-Cyclo-
alkyl oder (C_6 - C_{10})-Aryl, das seinerseits bis zu dreifach, un-
abhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C_1 - C_4)-
Alkoxy, Carboxyl, (C_1 - C_4)-Alkoxycarbonyl oder Mono- o-
der Di-(C_1 - C_4)-alkylamino substituiert sein kann, bedeuten,

10

oder

15 R^1 und R^2 an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und mit den beiden
Ringkohlenstoffatomen gemeinsam einen 5- bis 7-gliedrigen gesät-
tigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit einem oder zwei
Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bilden, der durch (C_1 -
 C_4)-Alkyl oder Oxo substituiert sein kann,

20 R^4 Wasserstoff, (C_1 - C_8)-Alkyl, das bis zu dreifach, unabhängig vonein-
ander, durch Hydroxy, (C_1 - C_4)-Alkoxy, (C_3 - C_7)-Cycloalkyl, (C_6 - C_{10})-
Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen
aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, oder (C_3 - C_8)-
Cycloalkyl, das seinerseits durch Hydroxy oder (C_1 - C_6)-Alkyl substi-
25 tutiert sein kann, bedeutet,

R^5 Wasserstoff oder (C_1 - C_4)-Alkyl, das durch Hydroxy, (C_1 - C_4)-Alkoxy
oder (C_3 - C_7)-Cycloalkyl substituiert sein kann, bedeutet,

30 oder

5 R^4 und R^5 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S im Ring enthalten kann und der ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Oxo, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein kann,

10 R^6 (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₈)-Alkyl bedeutet, wobei Alkyl durch (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkinyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, wobei Aryl und Heteroaryl ihrerseits durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Nitro, Cyano oder Hydroxy substituiert sein können,

15 und

R^7 Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl substituiert sein kann, bedeutet,

20 oder

25 R^6 und R^7 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S im Ring enthalten kann und der ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Oxo, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein kann,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate,

30

ausgenommen jedoch die folgenden Verbindungen der Formel (I), in denen die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die nachstehende Bedeutung haben:

- $R^1 = R^2 = R^3 = R^5 = R^7 = H$; $R^4 = R^6 = 2\text{-Hydroxyethyl}$
- 5 • $R^1 = R^2 = R^3 = R^5 = R^7 = H$; $R^4 = R^6 = \text{Benzyl}$
- $R^1 = R^2 = R^3 = R^5 = R^7 = H$; $R^4 = R^6 = n\text{-Butyl}$

3. Verbindungen nach Anspruch 2,

10 worin

R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Fluor, Chlor, Nitro, (C_1-C_4) -Alkoxy, das durch Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, $-O-C(O)-CH_3$, $-O-C(O)-C_2H_5$,
 15 (C_3-C_7) -Cycloalkyl oder (C_2-C_4) -Alkenyl substituiert sein kann, $-NH-C(O)-CH_3$ oder $-NH-C(O)-C_2H_5$ bedeuten,

oder

20 R^1 und R^2 an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und für eine Gruppe $-O-CH_2-O-$ oder $-O-CH_2-CH_2-O-$ stehen,

R^4 Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet, das durch Phenyl, Pyridyl, (C_1-C_4) -Alkoxy oder ein- oder zweifach durch Hydroxy substituiert
 25 sein kann,

R^5 Wasserstoff bedeutet,

R^6 (C_3-C_7) -Cycloalkyl oder (C_1-C_6) -Alkyl, das bis zu zweifach, unab-
 30 hängig voneinander, durch Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei

Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, wobei Phenyl und Heteroaryl ihrerseits durch Fluor, Chlor, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Nitro, Cyano oder Hydroxy substituiert sein können, bedeutet

5

und

R⁷ Wasserstoff bedeutet

10

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate,

ausgenommen jedoch die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ die nachstehende Bedeutung haben:

15

- R¹ = R² = R³ = R⁵ = R⁷ = H; R⁴ = R⁶ = 2-Hydroxyethyl
- R¹ = R² = R³ = R⁵ = R⁷ = H; R⁴ = R⁶ = Benzyl
- R¹ = R² = R³ = R⁵ = R⁷ = H; R⁴ = R⁶ = n-Butyl

20

4. Verbindungen nach Anspruch 2 oder 3,

worin

25

R¹ Wasserstoff, Hydroxy, Chlor, Nitro, Methyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy oder -NH-C(O)-CH₃ bedeuten, wobei die Alkoxyreste ihrerseits durch Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, -O-C(O)-CH₃ oder Cyclopropyl substituiert sein können,

30

R² und R³ Wasserstoff bedeuten,

R⁴ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl oder Isopropyl bedeutet, wobei die Alkylreste ihrerseits durch Pyridyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy oder ein- oder zweifach durch Hydroxy substituiert sein können,

5

R⁵ Wasserstoff bedeutet,

R⁶ Methyl, Ethyl n-Propyl, Isopropyl, wobei die Alkylreste ihrerseits ein- oder zweifach, unabhängig voneinander, durch Cyclopropyl, Phenyl, das seinerseits wiederum durch Fluor, Trifluormethyl oder Methoxy substituiert sein kann, Pyridyl, Furyl, Thienyl, Benzimidazolyl, Pyrrolidinonyl, N-Methyl-Pyrrolidinonyl, N-Methyl-Pyrrolidinyl, N-Ethyl-Pyrrolidinyl, N-Methyl-Imidazolidinonyl substituiert sein können, oder Cyclopropyl bedeutet

10

15

und

R⁷ Wasserstoff bedeutet

20

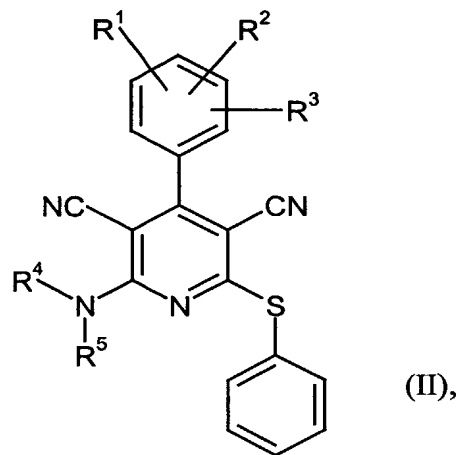
und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 2 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man

25

Verbindungen der Formel (II)

- 61 -

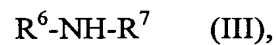


in welcher

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung haben,

5

in einem Lösemittel mit Verbindungen der Formel (III)



10

in welcher

R^6 und R^7 die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung haben,

umsetzt.

15

6. Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 3 definiert, zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

7. Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 4 definiert, zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

20

8. Zusammensetzung, enthaltend mindestens eine Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Hilfsstoff.

5

9. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des Herzkreislaufsystems (kardiovaskulären Erkrankungen).
10. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Diabetes.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/01939

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D417/14 C07D409/12 C07D405/14 C07D405/12 C07D401/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; QUINTELA, JOSE MARIA ET AL: "Reactivity of heterocyclic compounds. V. Behavior of 6-alkoxy-2-amino-(or chloro)-4-aryl-3,5-dicyanopyridines in the presence of nucleophiles" retrieved from STN Database accession no. 103:37345 XP002202945 *Verbindungen mit RN: 97118-98-4, 97124-92-0, 97124-93-1, 97124-94- 2, 97125-13-8, 97125-14-9* abstract & AN. QUIM., SER. C (1984), 80(3), 268-72 ,</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	2

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 June 2002

Date of mailing of the international search report

08/07/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Von Daacke, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/01939

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; CASTEDO, LUIS ET AL: "Synthesis and pharmacological activity of some nitrofuraldehyde cyanopyridine derivatives" retrieved from STN Database accession no. 103:37337 XP002202946 *Verbindung mit RN 97118-97-3P* abstract & EUR. J. MED. CHEM.--CHIM. THER. (1984), 19(6), 555-7 ,</p>	2
X	<p>----- DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; FUENTES, LUIS ET AL: "Heterocycle synthesis. XVI. Reaction of malononitrile with benzylidenemalononitriles in presence of amines" retrieved from STN Database accession no. 94:139574 XP002202947 *Verbindung mit RN 77034-32-3P* abstract & AN. QUIM., SER. C (1980), 76(1), 68-9 ,</p>	2
P,X	<p>----- WO 02 06237 A (YAMANOUCHI PHARM CO LTD) 24 January 2002 (2002-01-24) *Zusammenfassung* examples 209,210,214,268-272</p>	1,2
A	<p>----- WO 97 27177 A (KARTON YISHAI ;RHEE ALBERT M VAN (US); JIANG JI LONG (US); KIM YON) 31 July 1997 (1997-07-31) the whole document</p>	1-10
A	<p>----- EP 0 705 820 A (BAYER AG) 10 April 1996 (1996-04-10) the whole document</p>	1-10
A	<p>----- US 4 052 510 A (SIMPSON WILLIAM R ET AL) 4 October 1977 (1977-10-04) the whole document</p>	1-10
P,A	<p>----- WO 01 25210 A (STASCH JOHANNES PETER ;BAUSER MARCUS (DE); VAUPEL ANDREA (DE); BAY) 12 April 2001 (2001-04-12) the whole document</p> <p>----- -/--</p>	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/01939

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 01 62233 A (HOFFMANN LA ROCHE) 30 August 2001 (2001-08-30) the whole document -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/01939

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0206237	A	24-01-2002	AU 6952901 A WO 0206237 A1	30-01-2002 24-01-2002
WO 9727177	A	31-07-1997	AU 709190 B2 AU 2246697 A CA 2244774 A1 EP 0885192 A1 JP 2000516910 T WO 9727177 A2 US 6066642 A	26-08-1999 20-08-1997 31-07-1997 23-12-1998 19-12-2000 31-07-1997 23-05-2000
EP 0705820	A	10-04-1996	DE 4430638 A1 AU 697552 B2 AU 3020595 A CN 1127114 A CZ 9502198 A3 EE 9500059 A EP 0705820 A1 FI 954007 A HU 74618 A2 IL 115072 A JP 8067670 A NO 953367 A NZ 272851 A PL 310145 A1 RU 2154635 C2 SK 106595 A3 TW 419464 B US 5670525 A ZA 9507187 A	07-03-1996 08-10-1998 14-03-1996 24-07-1996 13-03-1996 15-04-1996 10-04-1996 01-03-1996 28-01-1997 31-12-1999 12-03-1996 01-03-1996 27-07-1997 04-03-1996 20-08-2000 08-01-1997 21-01-2001 23-09-1997 17-04-1996
US 4052510	A	04-10-1977	AU 8003675 A DD 119230 A5 DE 2514558 A1 DK 142675 A FI 750998 A FR 2267102 A1 JP 50140456 A NL 7504157 A NO 751158 A SE 7503889 A	14-10-1976 12-04-1976 23-10-1975 13-10-1975 13-10-1975 07-11-1975 11-11-1975 14-10-1975 14-10-1975 13-10-1975
WO 0125210	A	12-04-2001	DE 19947154 A1 AU 7778000 A WO 0125210 A2 NO 20021449 A	04-10-2001 10-05-2001 12-04-2001 07-05-2002
WO 0162233	A	30-08-2001	AU 5464301 A WO 0162233 A2 US 2001027196 A1	03-09-2001 30-08-2001 04-10-2001

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D417/14 C07D409/12 C07D405/14 C07D405/12 C07D401/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; QUINTELA, JOSE MARIA ET AL: "Reactivity of heterocyclic compounds. V. Behavior of 6-alkoxy-2-amino-(or chloro)-4-aryl-3,5-dicyanopyridines in the presence of nucleophiles" retrieved from STN Database accession no. 103:37345 XP002202945 *Verbindungen mit RN: 97118-98-4, 97124-92-0, 97124-93-1, 97124-94- 2, 97125-13-8, 97125-14-9* Zusammenfassung & AN. QUIM., SER. C (1984), 80(3), 268-72</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/-</p>	2



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. Juni 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

08/07/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Von Daacke, A

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; CASTEDO, LUIS ET AL: "Synthesis and pharmacological activity of some nitrofuraldehyde cyanopyridine derivatives" retrieved from STN Database accession no. 103:37337 XP002202946 *Verbindung mit RN 97118-97-3P* Zusammenfassung & EUR. J. MED. CHEM.--CHIM. THER. (1984), 19(6), 555-7 ,</p> <p>---</p>	2
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; FUENTES, LUIS ET AL: "Heterocycle synthesis. XVI. Reaction of malononitrile with benzylidenemalononitriles in presence of amines" retrieved from STN Database accession no. 94:139574 XP002202947 *Verbindung mit RN 77034-32-3P* Zusammenfassung & AN. QUIM., SER. C (1980), 76(1), 68-9 ,</p> <p>---</p>	2
P,X	<p>WO 02 06237 A (YAMANOUCHI PHARM CO LTD) 24. Januar 2002 (2002-01-24) *Zusammenfassung* Beispiele 209,210,214,268-272</p> <p>---</p>	1,2
A	<p>WO 97 27177 A (KARTON YISHAI ;RHEE ALBERT M VAN (US); JIANG JI LONG (US); KIM YON) 31. Juli 1997 (1997-07-31) das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1-10
A	<p>EP 0 705 820 A (BAYER AG) 10. April 1996 (1996-04-10) das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1-10
A	<p>US 4 052 510 A (SIMPSON WILLIAM R ET AL) 4. Oktober 1977 (1977-10-04) das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1-10
P,A	<p>WO 01 25210 A (STASCH JOHANNES PETER ;BAUSER MARCUS (DE); VAUPEL ANDREA (DE); BAY) 12. April 2001 (2001-04-12) das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1-10

	-/--	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,A	WO 01 62233 A (HOFFMANN LA ROCHE) 30. August 2001 (2001-08-30) das ganze Dokument -----	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/01939

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0206237	A	24-01-2002	AU 6952901 A WO 0206237 A1	30-01-2002 24-01-2002
WO 9727177	A	31-07-1997	AU 709190 B2 AU 2246697 A CA 2244774 A1 EP 0885192 A1 JP 2000516910 T WO 9727177 A2 US 6066642 A	26-08-1999 20-08-1997 31-07-1997 23-12-1998 19-12-2000 31-07-1997 23-05-2000
EP 0705820	A	10-04-1996	DE 4430638 A1 AU 697552 B2 AU 3020595 A CN 1127114 A CZ 9502198 A3 EE 9500059 A EP 0705820 A1 FI 954007 A HU 74618 A2 IL 115072 A JP 8067670 A NO 953367 A NZ 272851 A PL 310145 A1 RU 2154635 C2 SK 106595 A3 TW 419464 B US 5670525 A ZA 9507187 A	07-03-1996 08-10-1998 14-03-1996 24-07-1996 13-03-1996 15-04-1996 10-04-1996 01-03-1996 28-01-1997 31-12-1999 12-03-1996 01-03-1996 27-07-1997 04-03-1996 20-08-2000 08-01-1997 21-01-2001 23-09-1997 17-04-1996
US 4052510	A	04-10-1977	AU 8003675 A DD 119230 A5 DE 2514558 A1 DK 142675 A FI 750998 A FR 2267102 A1 JP 50140456 A NL 7504157 A NO 751158 A SE 7503889 A	14-10-1976 12-04-1976 23-10-1975 13-10-1975 13-10-1975 07-11-1975 11-11-1975 14-10-1975 14-10-1975 13-10-1975
WO 0125210	A	12-04-2001	DE 19947154 A1 AU 7778000 A WO 0125210 A2 NO 20021449 A	04-10-2001 10-05-2001 12-04-2001 07-05-2002
WO 0162233	A	30-08-2001	AU 5464301 A WO 0162233 A2 US 2001027196 A1	03-09-2001 30-08-2001 04-10-2001